Estudo Dirigido – Imunologia do Câncer e dos Transplantes

Roteiro de estudo orientado, utilize esse roteiro para saber os pontos mais relevantes sobre o tema em nossa disciplina

Objetivos de Aprendizagem

- Compreender a interação entre o sistema imune e as células tumorais.
- Identificar os principais mecanismos de reconhecimento e eliminação de tumores.
- Entender os mecanismos de escape tumoral e imunoterapia.
- Compreender os fundamentos imunológicos dos transplantes.
- Diferenciar os tipos de rejeição e a doença do enxerto contra hospedeiro.

PARTE I – IMUNOLOGIA DO CÂNCER

1. O que é câncer?

Câncer é um conjunto de doenças caracterizadas pela proliferação descontrolada de células que acumulam alterações genéticas e epigenéticas. Essas células podem invadir tecidos adjacentes e produzir metástases.

2. Vigilância imunológica tumoral

O sistema imune pode reconhecer e eliminar células transformadas antes que se estabeleçam como tumores clinicamente detectáveis. Evidências incluem o aumento da incidência de determinados cânceres em indivíduos imunossuprimidos.

3. Antígenos tumorais

Antígenos tumorais são moléculas reconhecidas pelo sistema imune como anormais.

Neoantígenos: surgem de mutações tumorais e geram proteínas alteradas reconhecidas como não próprias.
Exemplo: proteínas Ras mutadas.

Antígenos virais: derivados de vírus oncogênicos.
Exemplo: proteínas E6 e E7 do HPV.

Antígenos oncofetais: expressos durante o desenvolvimento fetal e

reexpressos em tumores.
Exemplos: AFP e CEA.

4. Mecanismos imunes de controle do câncer

Linfócitos T CD8+: reconhecem antígenos tumorais em MHC I e eliminam células tumorais por perforinas e granzimas.

Linfócitos T CD4+: coordenam a resposta imune e produzem citocinas como IL-2 e IFN-γ.

Células NK: eliminam células com baixa expressão de MHC I.

Macrófagos M1: produzem TNF-α, IL-12 e espécies reativas, contribuindo para a destruição tumoral.

IFN-γ: aumenta a apresentação de antígenos e ativa macrófagos.

IL-10 e TGF-β: favorecem imunossupressão e escape tumoral.

Linfócitos T reguladores (Treg): reduzem a intensidade da resposta antitumoral.

5. Mecanismos de escape tumoral

Os tumores podem reduzir a expressão de MHC I, produzir citocinas imunossupressoras, recrutar Treg e expressar moléculas inibitórias como PD-L1.

6. Imunoterapia do câncer

PD-1: receptor inibitório presente em linfócitos T.

PD-L1: ligante frequentemente expresso por células tumorais; sua interação com PD-1 reduz a atividade dos linfócitos T.

CTLA-4: receptor inibitório que limita a ativação dos linfócitos T.

Anticorpos anti-PD-1, anti-PD-L1 e anti-CTLA-4 removem esses freios imunológicos.

CAR-T Cells: linfócitos T geneticamente modificados para reconhecer diretamente moléculas tumorais, como CD19 em leucemias e linfomas B.

PARTE II – IMUNOLOGIA DOS TRANSPLANTES

1. Conceitos básicos
Transplante é a transferência de células, tecidos ou órgãos de um indivíduo para outro.

2. Tipos de transplantes
Autólogo: mesmo indivíduo.
Singênico: gêmeos geneticamente idênticos.
Alogênico: indivíduos diferentes da mesma espécie.
Xenogênico: espécies diferentes.

3. MHC e HLA: estrutura e função
MHC (Complexo Principal de Histocompatibilidade) é o conjunto de moléculas responsáveis pela apresentação de antígenos aos linfócitos T.

HLA (Human Leukocyte Antigen) é o nome do MHC em humanos.

Classe I (HLA-A, HLA-B e HLA-C): apresenta antígenos para linfócitos T CD8+.

Classe II (HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP): apresenta antígenos para linfócitos T CD4+.

4. Compatibilidade HLA
Diferenças entre os HLAs do doador e do receptor podem desencadear rejeição. Quanto maior a compatibilidade, menor o risco de rejeição. A compatibilidade é especialmente importante em transplantes de medula óssea.

5. Reconhecimento do enxerto
Os linfócitos do receptor podem reconhecer moléculas do doador diretamente ou por meio da apresentação indireta por APCs do receptor.

6. Rejeição dos transplantes
Rejeição hiperaguda: anticorpos pré-formados ativam complemento e causam trombose do enxerto.

Rejeição aguda: ativação de linfócitos T e inflamação contra o enxerto.

Rejeição crônica: inflamação persistente, fibrose e perda progressiva da função do órgão.

7. Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (GVHD)

Ocorre principalmente após transplante de medula óssea. Linfócitos T do doador reconhecem tecidos do receptor como estranhos e atacam órgãos como pele, fígado e intestino.

8. Imunossupressão

Fármacos como ciclosporina, tacrolimo, corticosteroides, micofenolato e sirolimo reduzem a resposta imune e ajudam a prevenir a rejeição.

Questões para Estudo (**Não é necessário entregar as respostas, apenas para direcionar o estudo)**

1. Como o sistema imune reconhece células tumorais?
2. Qual a função das células NK no controle tumoral?
3. Como os tumores escapam da resposta imune?
4. Como funcionam as CAR-T cells?
5. Qual a diferença entre MHC e HLA?
6. Por que a compatibilidade HLA é importante?
7. Diferencie rejeição hiperaguda, aguda e crônica.
8. Como ocorre a GVHD?
9. Qual o objetivo da imunossupressão após transplantes?